·综 述·

口服前列腺素治疗肺动脉高压研究进展

李 义，伍广伟，朱海通，黄梦怡
（广西壮族自治区人民医院心血管内科，广西南宁 530016）

摘要：肺动脉高压（pulmonary arterial hypertension，PAH）是一种进行性的、治愈难度大的疾病，其特征为肺小动脉的收缩与重塑，同时伴肺动脉压力增加。随着PAH进展，右心室负荷增加，最终发展为心力衰竭（heart failure）。口服前列腺素（prostaglandin，PG）及其类似物能改善PAH临床症状、降低恶化/死亡风险、延缓疾病进展，且相对安全、方便，患者依从性高。现对口服PG治疗PAH机制及应用相关文献进行综述，为临床提供决策依据。

关键词：口服前列腺素；肺动脉高压；曲前列环素；贝前列腺素；司来帕格；雷利帕格
中图分类号：R544.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）04-0440-05
DOI：10.13683/j.wph.2024.04.017

Research progress on oral prostaglandin in the treatment of pulmonary hypertension

LI Yi, WU Guangwei, ZHU Haitong, HUANG Mengyi
(*Department of Cardiovascular Medicine, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530016, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China*)

Abstract: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive and treatable disease characterized by contraction and remodeling of pulmonary arteriole accompanied by increased pulmonary arterial pressure. As PAH progresses, the load on the right ventricle increases, eventually leading to heart failure. Oral prostaglandin (PG) and their analogues can improve the clinical symptoms of PAH, reduce the risk of deterioration or death, delay disease progression, and are relatively safe, convenient, and have high patient compliance. This article reviewed the mechanism and application of oral PG in the treatment of PAH and provided a basis for clinical application.

Key words: oral prostaglandin; pulmonary arterial hypertension; troprostacycline; bayprostaglandin; selexipag; ralinepag

肺动脉高压（pulmonary arterial hypertension，PAH）特征为静息时平均肺动脉压（mean pulmonary artery pressure，mPAP）＞20 mmHg，同时肺动脉楔压（pulmonary artery wedge pressure，PAWP）≤15 mmHg和肺血管阻力（pulmonary vascular resistance，PVR）＞2 wood单位[1]。PAH病理生理机制目前尚不明确，血管收缩、动脉内侧与内膜重塑、丛状病变和弹性层碎裂均被认为是导致肺血管阻力、mPAP增加的因素[2]。

目前，治疗PAH一般单独或联用靶向PAH疗法，如前列腺素（prostaglandin，PG）、磷酸二酯酶-5抑制剂（phosphodiesterase 5 inhibitor，PDE5i）、内皮素受体拮抗剂（endothelin receptor antagonist，ERA）及可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂（soluble guanylate cyclase，sGC）等。然而，因PG及其类似物结构不稳定，半衰期短，需低温条件储存，静脉使用时

收稿日期：2023-05-16；修回日期：2024-01-12
作者简介：李义，主治医师，研究方向：肺动脉高压诊治。

需建立中心静脉通道，且不良反应多，故其使用受限[3]。口服 PG 具有相对安全、方便且使用者依从性高等优势，现就口服 PG 在 PAH 治疗中的作用机制及临床应用进行综述。

1 PG 在 PAH 中的作用机制

PG 是一种血管扩张剂，可引起动脉扩张，使得血管阻力降低[4]。PG 主要由内皮细胞、肌肉细胞产生，其中 PGI_2 具有扩张血管、抑制血小板聚集、抗炎、抗血栓及抗增殖作用[5]。PGI_2 及其类似物与前列环素受体 IP 受结合，通过环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）- 蛋白激酶 A 细胞信号途径，抑制 L 型钙离子通道开放，抑制血管肺动脉平滑肌收缩，舒张血管，降低 mPAP、PVR 水平[6]。PG 受体可参与结合调节血管张力、血小板活化、免疫细胞反应及细胞增殖[7]。

PAH 患者因肺血管内皮细胞受损和纤维化，导致其 PG 分解代谢过快，失去正常生理作用[8]。研究显示，PAH 患者肺动脉上皮细胞 EP_2 表达上调，发挥调节肺动脉平滑肌细胞（pulmonary artery smooth muscle cell，PASMC）增殖作用[9]，而肺动脉平滑肌与肺血管重塑及纤维化相关[10]。基于上述，在 PAH 的治疗中，可予合成 PG 类似物以替代体内失去的 PG，从而引起肺血管扩张，降低肺血管阻力，减轻患者症状，同时还可抑制肌细胞增殖及血小板聚集。但因 PG 受体在全身细胞中均有分布，PGI_2 与不同受体均能结合，故易引起多器官不良反应，如头痛、恶心、呕吐及腹泻等，还需慎用[11]。

2 口服 PG 治疗 PAH 进展

目前，已知的治疗 PAH 的 PG 分为以下 3 类：①人工合成的 PG，如依前列醇（epoprostenol）。②PG 类似物，如伊洛前列素（iloprost）、曲前列环素（troprostacycline）、贝前列腺素（bayprostaglandin）。③非前列环素类前列环素受体激动剂，如司来帕格（selexipag）、雷利帕格（ralinepag）。其中，口服 PG 类似物包括曲前列环素、贝前列腺素，可通过模拟 PGI_2 发挥作用；司来帕格、雷利帕格为 PGI_2 前列环素受体激动剂，可通过与前列环素受体结合，激活前列环素发挥作用。

2.1 前列环素类似物

2.1.1 曲前列环素

曲前列环素是 PGI_2 的三环联苯胺类似物，半衰期较长，临床主要通过皮下、静脉持续输注，亦可通过吸入、口服给药。

研究显示，口服曲前列环素可有效改善 PAH 患者 6 分钟步行距离（6-minute walking distance，6MWD）及 Borg 呼吸困难评分[12]。有学者评估了 ERA 联合 PDE5i 对照组和加用曲前列环素治疗组的疗效，结果示在第 16 周时，治疗组 6MWD 较对照组增加，但 WHO 心功能分级、Borg 呼吸困难评分、体征症状及临床恶化风险未见明显改善[13]。另有研究显示，加用口服曲前列环素治疗 24 周后，治疗组临床恶化风险降低，6MWD 增加，*N* 末端 B 型钠尿肽前体（*N*-terminal B-type natriuretic peptide precursor，NT-proBNP）水平、WHO 心功能分级及 Borg 呼吸困难评分改善，但相关不良事件如头痛、腹泻、潮红、恶心及呕吐等较常见[14]。有学者发现，口服曲前列环素 24 周后，PAH 患者肺顺应性、心输出量增加，PVR 显著降低[15]。

研究显示，将口服曲前列环素一日 2 次改为一日 3 次，每日中位总剂量 7 mg，治疗 1 年后 PAH 患者 6MWD 增加 22 m，而 1 年后仍继续治疗者一日 3 次用药可获得更高的药物浓度水平，耐受性亦更佳[16]。口服曲前列环素的推荐起始剂量为每次 0.125 mg，一日 3 次，每 3 ～ 4 d 增加 0.125 mg，直至最大耐受剂量[17]。指南推荐，对严重 PAH 者，在 ERA 或 PDE5i 基础上加用口服曲前列环素，可降低不良事件发生风险[1]。综上，口服曲前列环素对 PAH 具有正性效应，可明显提高患者运动能力，改善心肺血流动力学指标，但未见其对临床恶化有明显获益。

2.1.2 贝前列腺素

贝前列腺素在 PAH 循证治疗中推荐度较弱，在我国未获 PAH 使用适应证批准，但由于其可用性和成本低廉，在日韩国仍是 PAH 的主要疗法之一。

研究显示，口服一日 4 次、每次 80 mg 贝前列腺素 3、6 个月时，PAH 患者 6MWD 较基线增加，但在 9、12 个月时无改善，且大多数 WHO 心功能、Borg 呼吸困难评分等级未明显变化，进一步提示在 WHO 心功能分级为Ⅱ、Ⅲ级的 PAH 患者中，贝前列素治疗早期阶段可能会产生获益，但效果随时间推移而减弱，这可能与用药剂量较低有关 [18]。有学者比较贝前列腺素组（中位剂量 80 μg，一日 4 次）和安慰剂组 PAH 患者，贝前列腺素组 6MWD 较对照增加，Borg 呼吸困难评分降低；进一步进行亚组分析，发现 6MWD 较安慰剂组明显增加，但血流动力学、美国纽约心脏病学会（New York Heart Association，NYHA）心功能分级无显著差异 [19]。但有研究显示，贝前列腺素可改善继发性毛细血管前 PAH 患者的 NYHA 功能分级、血流动力学参数 [20]。推测贝前列腺素可能具有剂量依赖效应。研究显示，接受贝前列腺素（TRK-100STP）治疗 12 周后，PAH 患者运动能力、血流动力学改善，且不良反应较轻微 [21]。综上，贝前列腺素对治疗 PAH 可能存在剂量依赖及耐受抵抗，最优治疗剂量及对长期生存的影响仍需进一步研究。

2.2 PG 受体激动剂

2.2.1 司来帕格

司来帕格是一种长效的口服前列环素受体激动剂，可引起腺苷酸环化酶活化和胞质钙浓度增加，最终致血管舒张，另对 PASMC 具有抗增殖作用，亦可抗炎和抑制血小板聚集 [22]。

研究显示，PAH 患者接受司来帕格治疗 17 周后，PVR 较基线降低 80.7%[23]。有学者在 12 周内逐步将 PAH 患者用药剂量滴定至个体化维持剂量，司来帕格组 PAH 相关并发症发生率明显低于安慰剂组，死亡率无显著差异，司来帕格组 6MWD 较基线增加，但 WHO 心功能分级未见显著变化。虽然司来帕格在Ⅲ期临床试验中有益，但对生存的影响尚不明确 [24]。研究显示，PAH 患者从吸入曲前列尼过渡至口服司来帕格是安全且成功的，且耐受性良好 [25]。有学者比较了初始三联［马西腾坦（macitentan）＋他达拉非（tadalafil）＋司来帕格］、二联疗法（马西腾坦＋他达拉非）和安慰剂这 3 种疗法的疗效与安全性，结果示初始三联、二联疗法均改善 PVR、6MWD 及 NT-proBNP，但组间未见明显差异，初始三联疗法降低疾病进展及死亡率，长期改善情况仍待观察 [26]。综上，司来帕格可改善 PAH 患者的血流动力学、临床症状，长期使用可能获益，仍需进一步研究。

目前，司来帕格仅获批用于治疗中低风险的 PAH 患者，对高危者推荐联用前列环素类似物，且司来帕格＋ ERA ＋ PDE5i 的三联疗法推荐等级为Ⅲ级 [1]。司来帕格主要通过肝脏代谢，肾脏代谢较少，故重度肝功能不全者禁用，推荐起始用量为 200 μg，每周增加 200 μg，直至 1 600 μg 或最大耐受范围 [6]。

2.4 雷利帕格

雷利帕格在大鼠 PAH 模型中有效且具有良好选择性 [27]。研究显示，健康受试者单次和多次递增剂量口服雷利帕格的安全性、耐受性良好，同时不良反应少且程度轻，最常报告的不良事件包括头痛和下巴痛（100 μg 单剂量），以及呕吐、头痛和恶心（200 μg 单剂量）[28]。雷利帕格平均终末消除半衰期为 20.5 ～ 26.4 h，且稳态血浆浓度 - 时间曲线在 12 h 给药间隔内波动较低，故推荐一日 2 次的给药方案。研究显示，根据 PAH 患者耐受程度逐步增加雷利帕格剂量，治疗组 PVR 水平较对照降低，较基线降低，6MWD 较基线增加 [29]。雷利帕格具有降低 PVR 水平、改善临床症状等优势，但仍需更大规模、更长期的研究以证实。

2.5 MRE-269

MRE-269 是司来帕格在体内经肝微粒体代谢的具有生理活性的产物，对前列环素受体具有高度选择性[30]。在动物试验中，MRE-269 在大肺动脉、小肺动脉中均可诱导血管舒张，且较 PG 及其类似物更为显著[31]。有学者发现，MRE-269 引起细胞持续 cAMP 信号传导，并完全抑制血小板衍生生长因子诱导的核和成纤维细胞增殖[32]。MRE-269 可增加双特异性磷酸酶 1 表达，并抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶介导的 PASMC 增殖[33]。MRE-269 消除半衰期较长，约为 7.9 h，主要通过胆汁排泄，肾脏代谢较少，故疗效强，不良反应较轻微[34]，但目前仍在动物试验阶段，进入临床尚有很长一段路要走。

3 结语与展望

笔者通过总结多项研究，确定口服 PG 及其类似物能改善 PAH 临床症状、改善血流动力学及降低死亡率，但对长期生存的影响未显示出积极效应，同时口服 PG 存在诸多药物相关不良反应，能否通过改变其结构降低其胃肠道不良反应发生率及增加结构稳定性仍需进一部探讨确定。

我国使用口服 PG 治疗 PAH 刚刚起步，缺乏我国患者使用疗效及安全性评估，未来期待开展更多本土化研究，证实口服 PG 在 PAH 领域的应用价值，为其临床应用提供更多的决策依据。

参考文献：

[1] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, *et al*. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2023, 61(1): 2200879.

[2] Gelzinis TA. Pulmonary hypertension in 2021: part Ⅰ- definition, classification, pathophysiology, and presentation[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2022, 36(6): 1552-1564.

[3] Safdar Z. Treatment of pulmonary arterial hypertension: the role of prostacyclin and prostaglandin analogs[J]. Respir Med, 2011, 105(6): 818-827.

[4] Mandras S, Kovacs G, Olschewski H, *et al*. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension-targeting the nitric oxide and prostacyclin pathways[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2021, 26(5): 453-462.

[5] Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: a review[J]. J Am Med Assoc, 2022, 327(14): 1379-1391.

[6] 王志伟, 韩宇, 程江涛. 司来帕格在肺动脉高压治疗中的应用[J]. 中国药房, 2022, 33(16): 2040-2043.

[7] Mubarak KK. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Respir Med, 2010, 104(1): 9-21.

[8] Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, *et al*. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 159(6): 1925-1932.

[9] Patel JA, Shen L, Hall SM, *et al*. Prostanoid EP_2 receptors are up-regulated in human pulmonary arterial hypertension: a key anti-proliferative target for treprostinil in smooth muscle cells[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(8): 2372.

[10] Mulvaney EP, Reid HM, Bialesova L, *et al*. NTP42, a novel antagonist of the thromboxane receptor, attenuates experimentally induced pulmonary arterial hypertension[J]. Bio Med Central Pulm Med, 2020, 20(1): 85.

[11] 陈雨思, 李江. 前列环素类药物治疗肺动脉高压的研究进展[J]. 医药导报, 2022, 41(2): 195-200.

[12] Tapson VF, Torres F, Kermeen F, *et al*. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial[J]. Chest, 2012, 142(6): 1383-1390.

[13] Tapson VF, Jing Z, Xu K, *et al*. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study)[J]. Chest, 2013, 144(3): 952-958.

[14] White RJ, Jerjes-Sanchez C, Bohns Meyer GM, *et al*. Combination therapy with oral treprostinil for pulmonary arterial hypertension. A double-blind placebo-controlled clinical trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 201(6): 707-717.

[15] Khan A, White RJ, Meyer G, *et al*. Oral treprostinil improves

pulmonary vascular compliance in pulmonary arterial hypertension[J]. Respiratory Medicine, 2022, 193: 106744.

[16] White RJ, Parikh K, Allen R, *et al*. EXPRESS: long term study of oral treprostinil to treat pulmonary arterial hypertension: dosing, tolerability, and pharmacokinetics[J]. Pulm Circ, 2019, 10(4): 2045894019866335.

[17] Lindegaard PM, Krüger M, Grimm D, *et al*. The prostacyclin analogue treprostinil in the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2020, 126(1): 32-42.

[18] Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, *et al*. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(12): 2119-2125.

[19] Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, *et al*. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(9): 1496-1502.

[20] Ono F, Nagaya N, Kyotani S, *et al*. Hemodynamic and hormonal effects of beraprost sodium, an orally active prostacyclin analogue, in patients with secondary precapillary pulmonary hypertension[J]. Circ J, 2003, 67(5): 375-378.

[21] Kunieda T, Nakanishi N, Matsubara H, *et al*. Effects of long-acting beraprost sodium(TRK-100STP) in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Int Heart J, 2009, 50(4): 513-529.

[22] Genecand L, Wacker J, Beghetti M, *et al*. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. Expert Rev Respir Med, 2021, 15(5): 583-595.

[23] Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, *et al*. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Respir J, 2012, 40(4): 874-880.

[24] Sitbon O, Channick R, Chin KM, *et al*. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. N Engl J Med, 2015, 373(26): 2522-2533.

[25] Frost A, Janmohamed M, Fritz JS, *et al*. Safety and tolerability of transition from inhaled treprostinil to oral selexipag in pulmonary arterial hypertension: results from the TRANSIT-1 study[J]. J Heart Lung Transplant, 2019, 38(1): 43-50.

[26] Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, *et al*. Three- versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(14): 1393-1403.

[27] Tran TA, Kramer B, Shin YJ, *et al*. Discovery of 2-(((1r,4r)-4-(((4-chlorophenyl) (phenyl)carbamoyl)oxy)methyl) cyclohexyl)methoxy)acetate (ralinepag): an orally active prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. J Med Chem, 2017, 60(3): 913-927.

[28] Grundy JS, King CD, Adams JW, *et al*. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the selective prostacyclin receptor agonist ralinepag in single and multiple dosing studies of an immediate-release oral formulation in healthy volunteers[J]. Pulm Circ, 2020, 10(2): 2045894020922814.

[29] Torres F, Farber H, Ristic A, *et al*. Efficacy and safety of ralinepag, a novel oral IP agonist, in PAH patients on mono or dual background therapy: results from a phase 2 randomised, parallel group, placebo-controlled trial[J]. Eur Respir J, 2019, 54(4): 1901030.

[30] Orie NN, Ledwozyw A, Williams DJ, *et al*. Differential actions of the prostacyclin analogues treprostinil and iloprost and the selexipag metabolite, MRE-269(ACT-333679) in rat small pulmonary arteries and veins[J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2013, 106: 1-7.

[31] Kuwano K, Hashino A, Noda K, *et al*. A long-acting and highly selective prostacyclin receptor agonist prodrug, 2-(4-((5,6-diphenylpyrazin-2-yl) (isopropyl)amino) butoxy)-*N*-(methylsulfonyl)acetamide(NS-304), ameliorates rat pulmonary hypertension with unique relaxant responses of its active form, (4-((5,6-diphenylpyrazin-2-yl) (isopropyl) amino)butoxy)acetic acid(MRE-269), on rat pulmonary artery[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2008, 326(3): 691-699.

[32] Roberts MJ, May LT, Keen AC, *et al*. Inhibition of the proliferation of human lung fibroblasts by prostacyclin receptor agonists is linked to a sustained cAMP signal in the nucleus[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 669227.

[33] Maruyama H, Sakai S, Dewachter L, *et al*. Prostacyclin receptor agonists induce DUSP1 to inhibit pulmonary artery smooth muscle cell proliferation[J]. Life Sci, 2023, 315: 121372.

[34] Ichikawa T, Yamada T, Treiber A, *et al*. Cross-species comparison of the metabolism and excretion of selexipag[J]. Xenobiotica, 2019, 49(3): 284-301.

(编辑：虞 瑛)